

# Krvácivé stavy – přehled pro klinickou praxi

Monika Bradáčová, Antonín Hluší

Hemato-onkologická klinika FNOL a LF UP v Olomouci

Krvácivé stavy představují situace, které se klinicky projevují krvácením nebo jeho zvýšeným rizikem. Důvodů je celá řada. Vedle anatomických příčin patří mezi hlavní důvody hemoragie porucha hemostázy. Z klinického pohledu jde o situace, kdy je krvácení neúměrné vyvolávajícímu podnětu nebo vzniká spontánně, mohou se také projevovat obtížně stavitelným nebo protrahovaným krvácením po operaci nebo poranění. Podkladem je narušení rovnováhy v důsledku kvantitativní či kvalitativní poruchy některého z hemostatických mechanismů, příčiny se mohou i kombinovat. Cílem příspěvku je poskytnout, ve vymezeném rozsahu, přehled těchto stavů se zdůrazněním aspektů využitelných v běžné klinické praxi.

**Klíčová slova:** krvácení, hemostáza, trombocytopenie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, imunitní trombocytopenie, von Willebrandova choroba, hemofilie, trombotická trombocytopenická purpura.

## Bleeding disorders – overview for clinical practice

bleeding disorders are situations manifested clinically by bleeding or an increased risk of bleeding caused by various reasons. In addition to anatomical causes, the main reasons for haemorrhage include impaired haemostasis. From the clinical point of view these are clinical situations in which bleeding is inadequate to inducing stimulus or begins spontaneously and may manifested itself as difficult-to-stop bleeding or prolonged bleeding after operation or after injury. The basis is disturbance of balance due to a quantitative or qualitative disturbance of one of the hemostatic mechanisms, the causes can be combined. The aim of this article is to provide an overview of these conditions in defined scope, highlighting aspects useful in routine clinical practice.

**Key words:** bleeding, disseminated intravascular coagulopathy, haemophilia, haemostasis, immune thrombocytopenia, thrombocytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura, von Willebrand disease.

## Úvod

Hemostáza představuje hlavní homeostatický mechanismus zajišťující udržení integrity vnitřního prostředí. Za fyziologických podmínek je v systému krevního srážení udržována rovnováha (zahrnuje normální funkce stěny cévní, trombocytů, koagulačního a fibrinolytického systému), která zajišťuje fluiditu krve v intaktním cévním řečišti. V případě poškození cévy je aktivován hemostatický systém, který v průběhu několika fází vede k vytvoření trombu v místě poškozené stěny cévní a s odstupem k odstranění krevní sraženiny a zprůchodnění cirkulace.

Jednotlivé fáze hemostatického systému na sebe vzájemně navazují. Primární hemostáza zahrnuje proces adheze, aktivace a agregace trombocytů, plazmatický koagulační systém vede k tvorbě fibrinových vláken, fibrinolytický systém zajišťuje rozpuštění vzniklého trombu a obnovení cirkulace. Krvácivé stavy lze dle příčiny rozdělit do 4 skupin

(Tab. 1). V některých klinických situacích se mohou příčiny vzájemně kombinovat (1, 2).

## Laboratorní vyšetření hemostatického systému

K posouzení funkce hemostázy je k dispozici široká škála testů, které postihují funkci jednotlivých fází celého systému nebo jeho podsložek, specifické testy stanoví hladiny či funkce koagulačních bílkovin. Přehled hlavních testů a dif. dg. patologie uvádí tabulka 2. Specializované koagulační laboratoře mají v nabídce desítky testů, zahrnující i stanovení hladin léčiv. Vedle klasických koagulačních testů jsou k dispozici i globální testy jako tromboelastografie (TEG) či rotační trombelastometrie (ROTEM) využívané jako POCT testy, které jsou využívány hlavně na jednotkách JIP a jsou schopny rychle podat informaci o funkci destičkového, koagulačního a fibrinolytického systému. Vedle uvedených testů lze vrozené poruchy hemostázy diagnostikovat i geneticky (3).

Tab. 1. Základní dělení krvácivých stavů

|                                           |                                       |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| destičkové příčiny (primární hemostáza)   | trombocytopenie (vrozené/získané)     |
|                                           | trombocytopatie (vrozené/získané)     |
| porucha plazmatické složky (koagulopatie) | vrozené deficity koagulačních faktorů |
|                                           | získané deficity koagulačních faktorů |
| poruchy cévní stěny (vaskulopatie)        | vrozené, získané                      |
| primární fibrinolýza                      |                                       |
| kombinované poruchy                       |                                       |

Krvácení z destičkových příčin

Ke krvácení může docházet při sníženém počtu trombocytů nebo jejich defektní funkci – trombocytopenii nebo trombocytopatii. Stran počtu Tr může být významný pokles pod 100 × 10<sup>9</sup>/l. Z klinického pohledu lze trombocytopenie dělit na těžkou, středně těžkou a lehkou (hranice Tr < 20 a > 50 tis.). V případě přítomnosti krvácení u lehké a středně těžké formy je třeba pátrat i po jiných příčinách krvácení (medikace, anatomický zdroj, komorbidita, souběžná koagulopatie)

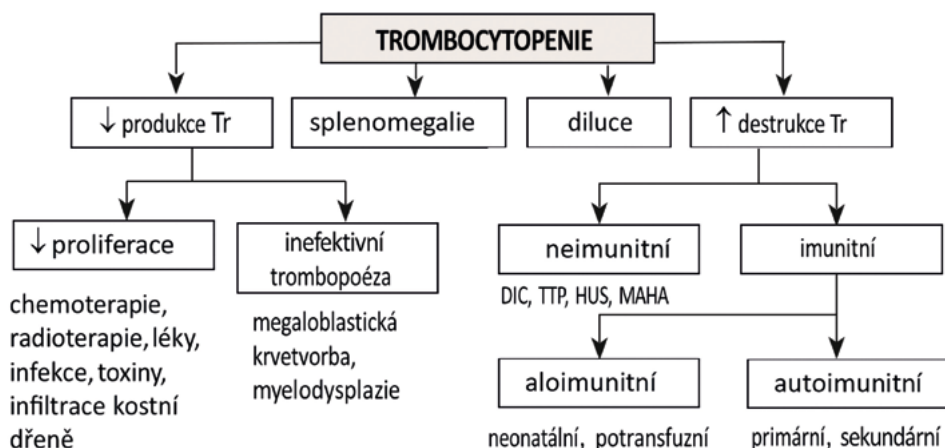
u těžké trombocytopenie může docházet ke krvácení spontánně. Krvácení z destičkových příčin se typicky projevuje kožně-slizničním typem hemoragie – petechie, ekchymózy, sufuze, hematomy, epistaxe, krvácení z dásní, krvácení z gastrointestinálního traktu (meléna, enteroragie, hemateméza), hematurie, krvácení gynekologická. Manifestace závisí na tíži trombocytopenie a na přidružených chorobách. Velká část pacientů s lehkou a středně těžkou trombocytopenií je asymptomatická.

Zjednodušené schéma etiologie získané trombocytopenie shrnuje obrázek 1. V případě laboratorního nálezu trombocytopenie je nutné v krevním nátěru vyloučit přítomnost shluků Tr, tzv. pseudotrombocytopenii (krevní analyzátor shluk nerozezná, vydá falešně nízký výsledek). Samostatnou skupinu onemocnění představují trombotické mikroangiopatie (TMA), kde trombocytopenie tvoří pouze část laboratorního a klinického nálezu. Vrozené trombocytopenie nebo trombocytopatie jsou vzácné. Vybrané krvácivé stavy z destičkových příčin jsou rozvedeny níže.

Tab. 2. Přehled hlavních laboratorních hemostatických testů

|                                                                            |                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vyšetření primární hemostázy                                               |                                                                                                        |
| počet trombocytů (Tr), krevní obraz                                        | trombocytopenie                                                                                        |
| funkční vyšetření Tr (agregace, PFA 100)                                   | trombocytopatie, trombocytopenie                                                                       |
| doba krvácení (vyšetření nespolehlivé)                                     | trombocytopenie, trombocytopatie, vaskulopatie                                                         |
| von Willebrandův faktor (aktivita, antigen)                                | von Willebrandova choroba nebo syndrom                                                                 |
| imunofenotypizace trombocytů                                               | trombocytopatie                                                                                        |
| Rumpelův-Leedův test                                                       | vaskulopatie, trombocytopatie                                                                          |
| Vyšetření plazmatického koagulačního systému                               |                                                                                                        |
| aPTT (aktivovaný tromboplastinový čas)                                     | deficit faktorů vnitřního systému (FVIII, FIX, FXI, FXII), heparin, DIC, lupus antikoagulans           |
| PT (protrombinový čas, Quickův)                                            | defekty FVII, FV, FX, FII, deficit vit. K, léčba kumariny, hepatopatie, DIC                            |
| fibrinogen                                                                 | konzumpce (DIC), hyperfibrinolýza (vč. FL léčby), vrozené defekty, reaktivní zvýšení                   |
| TT (trombinový čas)                                                        | citlivý k heparinu, inhibitory trombinu, FDP, defekty fibrinogenu                                      |
| RT (reptilázový čas)                                                       | podobně jako TT, není ale ovlivněn heparinem                                                           |
| AT (antitrombin)                                                           | konzumpce (DIC), hepatopatie, nefrotický syndrom, vrozené defekty                                      |
| aktivita koagulačních faktorů (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, PK, HMWK) | izolované nebo kombinované deficity, vrozené stavy, poruchy syntézy, konzumpce, ztráty                 |
| vyšetření faktoru XIII                                                     | hepatopatie, malignity, leukemie, vrozený defekt, septické stavy, DIC, operace                         |
| von Willebrandův faktor (aktivita, antigen)                                | von Willebrandova choroba nebo syndrom                                                                 |
| lupus antikoagulans                                                        | získaný nespecifický inhibitor (prodlužuje aPTT, většinou není krvácení, trombofilní stav)             |
| směsné testy                                                               | odlíší deficit faktorů od nespecifického inhibitoru                                                    |
| specifický inhibitor (kvantitativní stanovení)                             | vzácné krvácivé stavy (získaná hemofilie)                                                              |
| specifické testy při antikoagulační léčbě (LMWH, přímá antikoagulancia)    | stanovení aktivity anti-Xa při léčbě LMWH, hladiny přímých antikoagancií                               |
| Vyšetření fibrinolytického systému                                         |                                                                                                        |
| D-dimery (DD)                                                              | aktivace fibrinolýzy, štěpení fibrinu, nespecifické, DIC, tromboembolická nemoc, pooperačně, gravidita |
| fibrin degradační produkty (FDP)                                           | štěpení fibrinogenu, podobně jako u DD                                                                 |
| euglobulinová fibrinolýza                                                  | primární fibrinolýza, FL léčba, DIC, cirhóza                                                           |
| α2-2 antiplazmin                                                           | FL léčba, hepatopatie, DIC, vrozený deficit                                                            |
| Globální hemostatické testy                                                |                                                                                                        |
| trombelastografie/trombelastometrie (ROTEM)                                | bed-side test, screeningový, zachytí závažnější poruchy Tr, FBG, fibrinolýzy, přítomnost heparinu      |
| trombin generační test                                                     | využití ve specifických situacích                                                                      |

Tr – trombocyty; DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie; FDP – fibrin degradační produkty; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; FL – fibrinolytický; Fbg – fibrinogen; LMWH – nízkomolekulární heparin; DD – D-dimery

**Obr. 1.** Rozdělení trombocytopenií dle etiologie a dif. dg. příklady

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, MAHA – mikroangiopatická hemolytická anémie

## Trombocytopenie získané

### Imunitní trombocytopenie (ITP)

**Charakteristika:** k přechodné nebo trvalé trombocytopenii ( $\text{Tr} < 100 \times 10^9/\text{l}$ ) dochází v důsledku zvýšené destrukce trombocytů v monocytomakrofágovém systému, častá je souběžná alterace trombopoézy v kostní dřeni. Pro dětský věk je charakteristická akutní forma rozvíjející se typicky po předchozí infekci s navozením spontánní remise v 80 %. Pro ITP dospělých je typický chronický průběh s horší odpovědí na léčbu.

**Klasifikace:** forma primární (idiopatická), nebo sekundární. Nově diagnostikovaná, perzistentní ( $< 3$  měsíce od dg.), chronická ( $> 12$  měsíců), refrakterní onemocnění.

**Klinický obraz:** nemusí být vyjádřen, kožně-slizniční krvácivé projevy různé tíže, snadné krvácení po vnějších podnětech, další projevy u sekundární etiologie.

**Laboratorní nález:** izolovaná trombocytopenie, vyšší nebo neměřitelný střední objem Tr (MPV) manuální diferenciál v normě, anemizace pouze v případě významných ztrát, dg. může podpořit nález antitrombocytárních protilátek (MAIPA), provedení širokého panelu testů v posouzení ev. sekundární etiologie (infekční či systémové onemocnění, malignita), známky autoimunitní hemolytické anémie u Evansova syndromu (AIHA + ITP).

**Terapie:** v 1. linii kortikosteroidy (v případě kontraindikace vysokodávkované imunoglobuliny), ve 2. linii agonisté trombopoetického receptoru (rimplstim, eltrombopag, avatrombopag) nebo rituximab, v dalších liniích léčby jiná imunosupresiva (např. Azathioprin, Cyklosporin, Cyklofosfamid, Dapson, Mykofenolát-mofetil, Vinca alkaloidy) nebo splenektomie (4, 5).

### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

**Charakteristika:** vzácné, život ohrožující onemocnění patřící mezi trombotické mikroangiopatie charakterizované „pentádou“ příznaků: mikroangiopatická hemolytická anémie, trombocytopenie, teploty, neurologické příznaky, porucha renálních funkcí. Všechny příznaky nemusí být vyjádřeny. Příčinou onemocnění je deficit enzymu metaloproteázy

ADAMTS 13, která za fyziologický okolností štěpí vysokomolekulární formy vWF. Deficit je většinou získaný (imunitně podmíněný), vrozené formy jsou vzácné.

**Klasifikace:** akutní, chronická, intermitentně relabující, familiární; podle etiologie primární, nebo sekundární (včetně polékových).

**Klinický obraz:** může být velmi pestrý i dramatický, odpovídající výše uvedené pentádě. Neurologické postižení může zahrnovat kvantitativní i kvalitativní poruchy vědomí, trombocytopenie je často těžká, destičkové krvácivé projevy, projevy anemického syndromu, ikterus.

**Laboratorní nález:** neimunitní hemolytická mikroangiopatická anémie z intravaskulárního rozpadu erytrocytů (snížení Hb, retikulyocytóza, typický nález schistocytů, zvýšení LDH, elevace nepřímého Bili a volného Hb plazmy, snížení haptoglobinu), negativní přímý antiglobulinový test, trombocytopenie, známky renálního selhávání – snížená glomerulární filtrace provázená zvýšením urey, kreatininu, proteinurie). Výrazně snížená aktivita metaloproteázy ADAMTS13 ( $< 10\%$ ). U imunitních forem nález autoprotilátek proti ADAMTS13, u familiálních forem identifikace mutace v příslušném genu. Koagulační nález většinou v mezích normy.

**Terapie:** základem je provedení výměnné plazmaferézy (1–1,5násobek objemu), kortikoidy, rituximab, ev. v úvodu kombinace plazmaferézy s caplacizumabem (inhibice agregace Tr a intravaskulární trombotizace) (6).

### Heparinem indukovaná trombocytopenie

**Charakteristika:** vzácný, život ohrožující syndrom charakterizovaný trombocytopenií a možnými trombotickými komplikacemi vzniklými v důsledku podávání heparinu. Dříve označována jako HIT II. typu. Trombocytopenie se vyskytuje nejčastěji mezi 7.–15. dnem od zahájení léčby heparinem. Trombotické komplikace se vyskytují asi u 20 % případů v arteriálním i žilním systému (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, končetinové ischemie).

**Klinický obraz:** může jít pouze o laboratorní nález, projevy žilní či arteriální trombotické komplikace vč. kritické končetinové ischemie, destičkové krvácivé projevy.

**Laboratorní nález:** trombocytopenie různé tíže (pokles na 50 % původních hodnot před léčbou heparinem), pozitivní speciální funkční

nebo sérologické testy stanovující přítomnost komplexu HPF4 (heparin-destičkový faktor 4).

**Terapie:** vysazení heparinu, v případě prokázané trombózy, anti-koagulační inhibitory trombinu (argatroban, lepirudin), při nedostupnosti zvážení fondaparinuxu jako alternativy, u části pacientů postačí monitorace stavu (7).

### Další získané trombocytopenie

Diferenciální diagnostika trombocytopenie je široká. Další častější příčiny získaných trombocytopenií uvádíme heslovitě.

**Alkoholismus** – většinou trombocytopenie lehká až středně těžká.

**Antifosfolipidový syndrom** – občasný nález trombocytopenie.

**Diluční trombocytopenie** – při masivním podávání transfuzí.

**Hemolýza** – trombocytopenie provázející hemolytické anémie.

**Hypotermie**

**Konzumpční trombocytopenie** – v rámci DIC, syndrom Kassabachův-Merittové.

**Megakaryocytární hypoplazie** – při postižení megakaryopoézy myelosupresí, toxiny, zářením, imunologickými mechanismy.

**Neonatální aloimunitní trombocytopenie** – v důsledku působení matčiných aloprotilátek.

**Parainfekční trombocytopenie** – různé patogenetické mechanismy.

**Polékové trombocytopenie** – různé patogenetické mechanismy, široká paleta léčiv.

**Potransfuzní purpura** – 5–10 dnů po transfuzi, těžká forma je vzácná.

**Splenomegalie (hypersplenismus)** – trombocytopenie v důsledku abnormální redistribuce a zvýšené sekvestrace destiček, lehký nebo středně těžký stupeň, nezdědka spolu s cytopenií v ostatních řadách.

**Trombotické mikroangiopatie** – vedle typické intravaskulární hemolýzy bývá přítomen různý stupeň trombocytopenie, přítomna u hemolyticko-uremického syndromu, atypického hemolyticko-uremického syndromu, HELLP syndromu, sekundární MAHA (9).

### Trombocytopenie vrozené

Velmi vzácné trombocytopenie způsobené vrozenou poruchou megakaryopoézy. Často je současně přítomna trombocytopenie, poruchy imunity či morfologické abnormality. Vrozená trombocytopenie bývá součástí řady syndromů (např. Wiskottův-Aldrichův, Bernardův-Soulierův, Chediakův-Higashiho, Heřmanského-Pudlákův, syndrom šedých destiček) (10, 11).

### Trombocytopenie získané

Vyskytují se u některých chorob a stavů, cíleně je navozena **antiagregační terapií** (inhibitory cyklooxygenázy, thienopyridiny, inhibitory GP IIb/IIIa, inhibitory fosfodiesterázy) nebo je jako **poléková trombocytopenie** navozena řadou léků (např. nesteroidní antiflogistika, prostaglandiny, peniciliny, náhradní roztoky plazmy, tricyklická antidepresiva aj.). Na možnost trombocytopenie je třeba pomýšlet u **myeloproliferativních chorob včetně trombocytemií, při renálním selhání – uremii, myelodysplastickém syndromu, paraproteinemii (mnohočetný myelom a Waldenströмова makroglobulinemie),**

**při jaterním selhání, leukemiích a při lymfoproliferativních onemocněních** (2).

### Trombocytopenie vrozené

Skupina vzácných krvácivých chorob s vrozenou poruchou funkce destiček, charakteristickým prodloužením doby krvácivosti při normálním nebo lehce sníženém počtu trombocytů. Funkčnost trombocytů může být postižena na úrovni adhezivní, agregabilní, sekreční i prokoagulační aktivity trombocytů, často jsou spojeny s trombocytopenií. Jako příklad lze uvést **Bernardův-Soulierův syndrom**, s poruchou adheze trombocytů, trombocytopenií a typickými makrotrombocyty v krevním nátěru nebo **Glanzmannovu trombastenii** s poruchou agregace trombocytů. Porucha primární hemostázy (adheze a agregace trombocytů) je přítomna i u von Willebrandovy choroby, pro kterou je typický defekt koagulačního faktoru. Onemocnění je nomenklaturně řazeno ke koagulopatiím (2).

### Krvácení z poruch plazmatické složky – koagulopatie

Zahrnují širokou skupinu vrozených či získaných stavů podmíněných izolovaným nebo kombinovaným deficitem koagulačních faktorů. Další poruchy mohou být způsobeny defektem jejich funkce. Krvácivé projevy mohou být velmi pestré včetně svalové-kloubního hemofilického typu krvácení nebo neúměrného krvácení po poranění či invazivních výkonech. Péče o pacienty s vrozenými poruchami krevní srážlivosti je směřována do specializovaných center.

### Koagulopatie vrozené

#### Hemofilie

**Charakteristika:** krvácivé onemocnění způsobené deficitem koagulačního faktoru VIII nebo XI. Dědičnost je recesivní X-vázaná. Postihuje převážně muže, u žen – přenašeček je symptomatologie vzácná.

**Klasifikace:** hemofilie typu A (deficit FVIII), hemofilie typu B (deficit FIX), těžký stupeň hladina FVIII/IX < 1 %, středně těžký stupeň – FVIII/IX 1–5 %, lehký stupeň FVIII/IX 5–40 %.

**Klinický obraz:** odpovídá tíži hemofilie dané snížením aktivity faktoru. U těžké hemofilie se projevuje již v raném dětství. Typické je kloubní a svalové krvácení, neúměrné až nestavitelné krvácení po traumatech a invazivních zákrocích. Nejčastěji postiženými klouby jsou kolena, lokty, hlezna. Spontánní krvácení je u těžších forem běžné. Recidivující kloubní krvácení vede postupně k chronickým muskuloskeletálním komplikacím: chronické artropatii a svalovým kontrakturám, které mohou vyústit do invalidity. V dnešní době při správně vedené terapii jsou spontánní krvácení málo častá. Vedle kloubně-svalového krvácení mohou být postiženy všechny systémy vč. CNS, GIT. Hematurie není vzácná. Obávané lokality z krvácení jsou m. iliopsoas, retroperitoneum či krvácení v okolí nervu vedoucí ke kompartment syndromu.

**Laboratorní nález:** prodloužení aPTT (PT a TT jsou v normě), snížené hladiny faktoru VIII nebo IX. V průběhu léčby je třeba sledovat ev. vznik specifického inhibitoru. DNA analýza genů prokáže specifickou změnu (stanovení přenašečství či prenatální diagnostiky).

**Terapie:** Základem je stále intravenózní substituční terapie. V praxi jsou nejvíce používány rekombinantní faktory s prodlouženým účinkem, (poločas 1,5–5× delší než u standardních přípravků, delší u hemofilie B). To usnadňuje aplikaci a zvyšuje compliance i kvalitu života pacienta. U těžkých hemofiliků je standardem profylaktická terapie, u méně závažných forem je používán režim on-demand podání (aplikace faktoru ihned při krvácení). Léčbu významných krvácení vede hematolog, který na základě typu krvácení, tíže hemofilie a hmotnosti pacienta určí dávkování substituční léčby a její délku. Moderní možností léčby je nefaktorová terapie využívající podkožně podávanou bispecifickou protilátku emicizumab, která nahrazuje roli FVIII přemostěním jeho hemostatické funkce (Obr. 2). To vede k úpravě hemostázy na úroveň adekvátní hladině FVIII 10–15 %. Tento způsob profylaktické léčby je dnes standardně dostupný. Z dalších modalit lze krátkodobě u lehké hemofilie dosáhnout zvýšení hladiny FVIII desmopresinem, jako podpůrný postup se používající antifibrinolytika (12).

### Von Willebrandova choroba

**Charakteristika:** nejčastější vrozená porucha srážlivosti krve způsobená kvalitativním či kvantitativním defektem von Willenbrandova faktoru (vWF). Onemocnění má rysy koagulopatie i trombocytopenie.

**Klasifikace:** typ I – partiální kvantitativní defekt vWF, typ II – kvalitativní defekt vWF (zahrnuje 4 subtypy odrážející interakci mezi vWF trombocyty a FVIII), typ III – těžký deficit vWF provázený i výrazným poklesem hladiny FVIII

**Klinický obraz:** především slizniční krácení (epistaxe, menorigie, krvácení z dásní), časté jsou kožní hematomy, zvýšené krvácení po poraněních a operacích (vč. zubních extrakcí), u typu III svalově kloubní hemofilický typ krvácení.

**Laboratorní nálezy:** screeningové vyšetření: hraniční až prodloužené aPTT, může být přítomna trombocytopenie, abnormality při vyšetření destičkových funkcí (agregometrie, PFA-100), specifické vyšetření: snížená hladina vWF-Ag, snížená funkční aktivita vWF (např. test ristocetinu kofaktoru), snížená hladina FVIII, speciální elektroforéza vWF.

**Terapie:** plazmatickou hladinu vWF lze zvýšit uvolněním endogenního vWF nebo substitucí exogenního vWF. K uvolnění endogenního

faktoru dochází po podání DDAVP (desmopresin), využívá se pro krátkodobé zvýšení hladiny vWF (menší výkony nebo krvácení), zvláště u typu I. Jako zdroje exogenního faktoru jsou používány intravenózní plazmatické koncentráty obsahující vWF a FVIII. Jako podpůrná terapie u krvácení z dutiny ústní, po zubních extrakcích či menorrhagiích jsou používána antifibrinolytika, u žen i hormonální terapie (13, 14).

### Deficity dalších koagulačních faktorů

Velmi vzácné stavy podmíněné izolovaným nebo kombinovaným deficitem některého z koagulačních faktorů: fibrinogen, protrombin, faktory V, VII, X, XI, XIII. Klinický obraz může být pestrý, u některých deficitů přímo nekoreluje s hladinou faktoru. Nejčastějšími projevy jsou: kožní a slizniční krvácení, menorigie u žen, krvácení po operacích a traumatech, u novorozenců může nastat intrakraniální krvácení. Deficit koagulačního faktoru je stanoven na základě abnormit v základních testech nebo v hladině fibrinogenu (2).

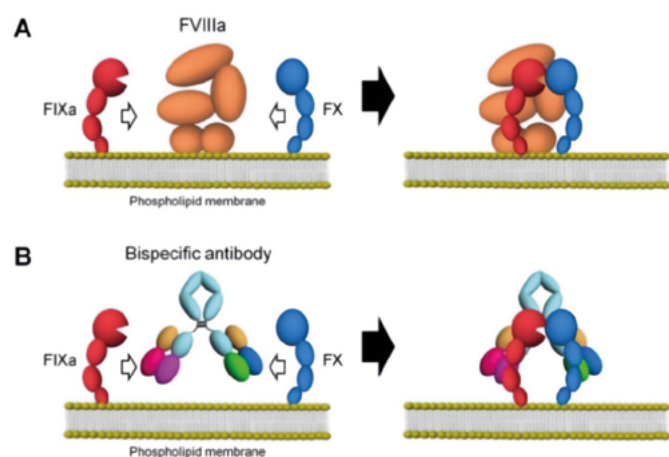
### Koagulopatie získané

Tvoří heterogenní skupinu stavů, obvykle doprovázejí jiná onemocnění a jsou výsledkem většinou kombinovaného deficitu faktorů.

**Nedostatek vitamínu K** vedoucí k porušené syntéze koagulačních faktorů II, FVII, IX, X se projevuje koagulopatií s prodloužením protrombinového času, podobný je obraz při **jaterních onemocněních**, koagulopatie multifaktoriální etiologie nacházíme při **maligních chorobách, sepsi, paraproteinemii** či **renální insuficienci**. Do této skupiny patří i cílené navození hypokoagulace při **antikoagulační terapii** (kumaríny, heparin, přímá antikoagulancia).

K získaným koagulopatiím patří též vznik specifických inhibitorů koagulačních faktorů, např. **získaná hemofilie A**, jejímž podkladem je vznik autoprotiilátek proti faktoru VIII (idiopaticky nebo sekundárně u malignit, autoimunit, v graviditě, polékově). Onemocnění se projevuje laboratorně významným prodloužením aPTT, klinicky většinou přítomností rozsáhlých krvácivých projevů (Obr. 3). **Získaný von Willebrandův syndrom** vzniká v důsledku snížené syntézy, proteolýzy, zvýšené spotřeby či vyvázání vWF. Může provázet autoimunitní onemocnění, myeloproliferace, lymfoproliferace či aortální stenózu (15).

**Obr. 2.** Schéma účinku emicizumabu



**Obr. 3.** Rozsáhlé krvácení u pacienta se získanou hemofilií A



Kombinované poruchy

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)

**Charakteristika:** získaný syndrom podmíněný systémovou aktivací hemostázy, která z různých příčin ztratila lokalizovaný charakter. Tvorba fibrinových depozit vede k orgánové mikrotrombotizaci. Výsledkem je poškození kapilárního řečiště s orgánovou dysfunkcí, konsumpce hemostatických faktorů, inhibitorů a trombocytů. Proces je dynamický, závislý na typu a intenzitě vyvolávajícího faktoru a stavu kompenzačních mechanismů. Po jejich vyčerpání dochází u pacienta až k život ohrožujícímu krvácení. Stav s vysokým rizikem a možné příčiny uvádíme v tabulce 3.

**Klasifikace:** akutní forma, chronická forma (low-grade), latentní DIC (non-overt), manifestní/dekompenzovaná DIC (overt)

**Klinický obraz:** různorodý, závislý od fáze DIC, velmi často překryt vyvolávajícím stavem. Iničiální fáze se nemusí projevit. Méně často pozorujeme projevy s orgánovou dysfunkcí při mikrotrombotizaci. Krvácivé projevy pozorované u dekompenzované DIC mohou být pestré a nezářka závažné (Tab. 4).

**Laboratorní nález:** závislý na pokročilosti procesu. V kompenzovaném stadiu základní testy v normě, zvýšení D-dimerů/FDP, pokles antitrombinu. V dekompenzovaném stadiu prodloužení až neměřitelné hodnoty aPTT, PT, TT, pokles fibrinogenu, trombocytopenie, výrazná elevace D-dimerů a FDP, významné snížení hladiny antitrombinu, nález schistocytů (Obr. 4).

**Terapie:** snaha o odstranění vyvolávající příčiny, zajištění vitálních funkcí, terapie zaměřená na podporu hemostázy. V krvácivém stadiu – čerstvě zmražená plazma, substituce fibrinogenu, transfuze trombocytů a červených krvinek, v některých situacích deriváty protrombinového komplexu. U trombotických komplikací antikoagulace (heparin, příp. antitrombin (16).

Krvácení z cévních příčin – vaskulopatie

Krvácení nezářka provází vrozené či získané defekty pojivové tkáně tvořící cévní stěnu. Pro hereditární hemoragickou teleangiektazii (**Morbus Rendu-Osler-Weber**) jsou charakteristické mnohočetné mukokutánní a kožní teleangiektazie. Recidivující krvácení z těchto lokalit

(epistaxe, horní GIT) často vede k významné anemizaci. Při onemocnění může docházet k rozvoji AV malformací (CNS, plíce, játra) spojených s rozvojem život ohrožujícího krvácení. Získaná vaskulopatie s krvácivými projevy může provázet autoimunitní vaskulitidy, vyskytuje se v rámci **Henoch-Schönleinovy purpury**. Benigní je purpura simplex (17, 18).

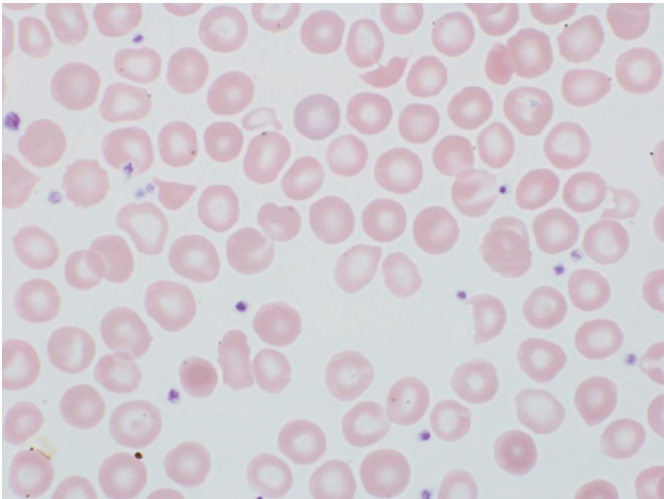
Primární fibrinolýza

Hemoragická diatéza může být v některých případech podmíněna primárně zvýšenou aktivitou fibrinolytického systému, většinou k ní dochází ale sekundárně (DIC, sepse, polytraumata). Primární fibrinolýza se vyskytuje u vzácných vrozených poruch (např. deficit α2-antiplazminu) nebo u některých získaných stavů – akutní promyelocytární leukemie, jaterní cirhózy, po transplantaci jater, může se vyskytnout po porodu, vzácně po traumatech, urologických či gynekologických operacích, polékově. Obraz krvácivých projevů bývá variabilní – od lehkých po závažné hemoragie. V laboratorním nálezu se projevuje hypofibrinogenemií, elevací FDP, D-dimery nejsou významně zvýšeny, další speciální testy ordinuje hematolog. V léčbě se používají antifibrinolytika, substituce fibrinogenem, případně čerstvě zmraženou plazmou (19, 20).

Závěr

Uvedený přehled postihuje širokou problematiku krvácivých stavů pouze rámcově, bez prostoru pro detailnější a kompletní informace. Základem správné diagnostiky je syntéza anamnestických a klinických údajů spolu s vyhodnocením výsledků vhodně zvolených laboratorních testů. Konzultace hematologa může být užitečná v každé fázi diagnostického i léčebného procesu, u řady stavů je role specialisty-hematologa stěžejní.

Obr. 4. Schistocyty



Obrázek publikován s laskavým svolením Mgr. Jarmily Juráňové

Tab. 3. Přehled stavů s vysokým rizikem rozvoje DIC

|                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sepse, septické stavy (zvl. G-sepse)                                                                      |
| Porodnické komplikace: abrupce placenty, embolie plodovou vodou, septický abort, eklampsie, HELLP syndrom |
| Imunologické/toxické reakce – transfúzní reakce, hadí jed, rejekce transplantátu, hemolýza                |
| Tkáňová destrukce – nekrózy, popáleniny, traumata, pankreatitis, crush                                    |
| Mimotělní oběh                                                                                            |
| Maligní onemocnění                                                                                        |
| Autoimunita                                                                                               |
| Jaterní onemocnění                                                                                        |

Tab. 4. Možné klinické projevy DIC

| Orgán                   | Ischemická                                    | Hemorragická                                      |
|-------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Kůže                    | gangréna, akirální cyanóza, purpura fulminans | krvácení ze vpichů, petechie, ekchymózy, hematomy |
| CNS                     | delirium, kóma, infarkt                       | intrakraniální krvácení                           |
| Ledviny                 | oligurie, azotemie, kortikální nekróza        | hematurie                                         |
| Kardiovaskulární systém | kardiální dysfunkce                           |                                                   |
| Plíce                   | dyspnoe, hypoxie, infarkt                     | hemateméza                                        |
| GIT                     | ulcerace, infarkt                             | masivní krvácení, meléna, enteroragie             |
| Endokrinní systém       | adrenální infarkt                             |                                                   |

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou. **Financování:** Podpořeno grantovým projektem IGA\_LF\_2023\_005. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):515.
2. Salaj P. Congenital and acquired bleeding disorders. *Vnitr Lek*. 2018;64(5):547-58.
3. Hrachovinová I. Diagnostic strategies in disorders of hemostasis. *Vnitr Lek*. 2018;64(5):537-44.
4. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2019;3(22):3780-817.
5. Kozák T, Cermák J, Černá O, et al. Doporučení České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenie dospělých. *Transfúze Hematol. Dnes*. 2023; 29(1):68-77.
6. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(3):536.
7. Nicolas D, Nicolas S, Hodgins A, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia. StatPearls Publishing LLC; 2023 [cit 2023-07-10]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482330/>>
8. Jinna S, Khandhar PB. Thrombocytopenia. StatPearls Publishing LLC; 2023 [cit 2023-10-30]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542208/>>
9. Toro C, Nicoli ER, Malicdan MC, et al. Chediak-Higashi Syndrome. University of Washington, Seattle; 1993. [cit 2023-10-30]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188/>>
10. Bain BJ, Bhavnani M. Gray platelet syndrome. *Am J Hematol*. 2011;86(12):1027-1027.
11. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. Int StatPearls Publishing; 2023 [cit 2023-04-28]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>>
12. Sabih A, Babiker HM. Von Willebrand Disease. Int StatPearls Publishing; 2023 [cit 2023-04-28]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459222/>>
13. Weyand AC, Flood VH. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):1085-101.
14. Menegatti M, Biguzzi E, Peyvandi F. Management of rare acquired bleeding disorders. *Hematology*. 2019;2019(1):80-7.
15. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(9\_suppl):8S-28S.
16. Macri A, Wilson AM, Shafaat O, et al. Osler-Weber-Rendu Disease. StatPearls Publishing LLC; 2023 [cit 2023-04-24]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>>
17. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, et al. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(10):1160-6.
18. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*. 2015;29(1):17-24.
19. May JE, Wolberg AS, Lim MY. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):1197-217.